

Aus dem Anatomischen Institut der Universität Basel
Vorsteher: Prof. Dr. G. Wolf-Heidegger
Arbeit unter Leitung von PD Dr. K.S. Ludwig

Über die «Hellen Zellen» im Epithel der menschlichen Uterusschleimhaut

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Margrit Fuchs

von Basel



BASEL (Schweiz)

S. KARGER

NEW YORK

Von der Medizinischen Fakultät Basel
genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. G. WOLF-HEIDEGGER

Tag der Promotion: 9. März 1959



Erschienen in «Acta Anatomica» Vol. 39, No. 3, 1959

Aus dem Anatomischen Institut der Universität Basel
Vorsteher: Prof. Dr. G. Wolf-Heidegger

ÜBER DIE «HELLEN ZELLEN» IM EPITHEL DER MENSCHLICHEN UTERUSSCHLEIMHAUT¹

Von MARGRIT FUCHS

¹ Die Arbeit wurde auf Anregung und unter Leitung von PD Dr. K. S. Ludwig ausgeführt.

Einleitung

Im Jahre 1931 beschrieb *Feyrter* im Epithel der Pankreasausführungsgänge erstmals eine besondere Zellart, deren Zellen sich durch ihre auffallende Helligkeit bei gewöhnlicher Kern-Plasma-Färbung auszeichnen. *Feyrter* nannte sie deshalb «Helle Zellen». Diese Zellen besitzen meist eine bauchige oder flaschenförmige Gestalt und liegen «im allgemeinen näher der Basis als der Lichtung» (*Feyrter* [1953]). Später wurden auch in anderen Epithelien «Helle Zellen» gefunden, weshalb *Feyrter* den Begriff der «Helle-Zellen-Organe», beziehungsweise «-Systeme» schuf. Diesem «System» gehören die gelben Zellen des Magen-Darm-Kanals an, die «Hellen Zellen» der Pankreasausführungsgänge, der Gallenblasenschleimhaut, des Bronchialbaumes, der Mundspeicheldrüsen, der Nasenschleimhaut, der menschlichen Haut und ihrer Anhangsdrüsen sowie das urogenitale «Helle-Zellen-System» des Menschen (*Feyrter* [1953]).

«Helle Zellen» finden sich besonders häufig in Epithelien, die einen großen Zellverschleiß und infolgedessen auch viele Mitosen aufweisen, da die zugrunde gegangenen Zellen wieder ersetzt werden müssen. Diese eigenartige Koinzidenz ist auffällig, und deshalb stellt sich die Frage, ob die «Hellen Zellen» etwas mit der Zellvermehrung durch indirekte Zellteilung zu tun haben, ja ob sie nicht gar frühe Prophasenstadien darstellen, die durch die beginnende Abrundung des Zelleibes und durch die Aufhellung und größere Turgeszenz des Plasmas gekennzeichnet sind. Diese Plasmaveränderungen spielen sich vor dem Auftreten der ersten Kernveränderungen ab (*Wassermann* [1926, 1929]).

Für die Beantwortung der obigen Frage hielten wir die Epithelien der Uterusschleimhaut bei glandulär-zystischer Hyperplasie für sehr geeignet, da dabei sowohl «Helle Zellen» (vgl. *Feyrter* [1949], *Hamperl* [1950], *Sarbach* [1955]) als auch Mitosen (vgl. *Grumbrecht und Loeser* [1938], *Hamperl* [1950], *Sarbach* [1955]) vermehrt auftreten.

Literaturübersicht

Feyrter [1949, 1951, 1953] beschreibt in der Uterusschleimhaut «mehr an der Basis als an der Lichtung gelegene Helle Zellen». Sie sind weder chromaffin, noch argentaffin, noch argyrophil wie die «Hellen Zellen» anderer Epithelien. Gleichwohl rechnet sie *Feyrter* wegen der morphologischen Ähnlichkeit mit den «Hellen Zellen» anderer Schleimhäute, insbesondere der Schleimhaut der Pankreasausführungsgänge zu seinem «Helle-Zellen-System». Er schreibt ihnen ebenfalls eine endokrine (parakrine) Tätigkeit zu. Der Kern dieser Zellen ist mäßig chromatinreich und besitzt eine kugelige Form; der Zelleib ist aufgetrieben und leer. *Feyrter* weist 1949 besonders auf die körnchenarme, bauchige Erscheinungsform dieser Zellen hin und stellt gleichzeitig fest, daß die «Hellen Zellen» des Uterusepithels öfters als gewöhnlich gegen das Lumen zu gelegen sind. Außerdem können diese Zellen einen mukoproteidhaltigen Härchensaum besitzen. Sie zeigen an ihrer Oberfläche unter Umständen mit Schleimfärbemitteln darstellbare, fädige Sekretionserscheinungen. *Feyrter* nimmt deshalb an, daß neben der endokrinen Tätigkeit auch eine exokrine Sekretion ins Drüsenlumen vorhanden sein kann. Eine starke Vermehrung der «Hellen Zellen» findet sich bei der glandulär-zystischen Hyperplasie und bei drüsigen Corpuspolypen. *Feyrter* führt die Vermehrung der «Hellen Zellen» bei diesen pathologischen Zuständen auf eine übermäßige Produktion von Follikelhormon zurück. Er konnte diese Ansicht durch entsprechende Tierversuche bestätigen (*Feyrter* [1949]). *Feyrter und Froewis* [1949] untersuchten während der verschiedenen Zyklusphasen die Anzahl der «Hellen Zellen» in der Uterusschleimhaut. Sie sind weder in der Proliferationsphase noch in der Sekretionsphase vermehrt. In der letzteren lassen sie sich nur schwer von den hellen, gewöhnlichen, sezernierenden Epithelzellen unterscheiden. Daher ziehen die Autoren in Erwägung, ob gewöhnliche Zylinderepithelzellen, Flimmerepithelzellen und «Helle Zellen» nicht verschiedene Funktionszustände ein und derselben Zellart darstellen könnten. Im Abschnitt des Zervixepithels finden *Feyrter und Froewis* «Helle Zellen» besonders reichlich in den Stellen, wo ein Umbau des Zylinderepithels in geschichtetes Pflasterepithel erfolgt. *Giesemann* [1943] berichtet über das Verhalten der «Hellen Zellen» bei verschiedenen Tierarten und in den verschiedenen Zyklusphasen. Während des Zyklus wechselt vor allem die Lokalisation der «Hellen Zellen». So liegen sie beim Rind zu Beginn der Proliferationsphase hauptsächlich in den oberen Drüsenabschnitten, gegen Ende des Zyklus aber mehr in den Drüsenendstücken. Außerdem besteht am 11. und 12. Tag eine leichte Zunahme der Zahl der «Hellen Zellen». *Schlemminger* [1943] stellt fest, daß die «Hellen Zellen» der Tube in der Zeit von der Geburt bis zur Pubertät zunehmen. Er beschreibt sie als größer als die übrigen Zellen, mit einem chromatinärmeren Kern versehen. *Schlemminger* führt die Tatsache, daß die «Hellen Zellen» der Tubenschleimhaut im Gegensatz zu den gelben Zellen des Magen-Darm-Kanals nicht versilberbar sind, auf einen anderen Stoffwechsel der ersteren zurück. *Müller* [1951] legt besonderen Wert auf Größenunterschiede zwischen den verschiedenen «Hellen Zellen». Die kleineren Zellen weichen in ihrer Färbbarkeit nur sehr wenig von den gewöhnlichen Zylinderepithelzellen ab. Je größer die Zellen sind, desto heller sind sie auch. Die Kerne der kleineren Zellen sind chromatinreicher als diejenigen der großen. Die letzteren zeigen häufig Degenerationserscheinungen. Dieselben «Hellen Zellen» finden sich auch in der Tuben- und Zervixschleimhaut. Als Beweis für eine endokrine Funktion dieser Zellen führt *Müller* die Tatsache an,

daß nach Uterusexstirpation, also nach Entfernung des Erfolgsorgans, die Ovarien atrophieren. Daher muß die Uterusschleimhaut, insbesondere aber die «Hellen Zellen», endokrin auf das Ovar zurückwirken. Am Ende der Schwangerschaft findet sich eine starke Zunahme der «Hellen Zellen». *Ratzenhofer und Schmid* [1954] fassen die «Hellen Zellen» auch als ein besonderes Zellsystem auf. Sie konnten häufig Mitosen in ihnen beobachten. Sie untersuchten vor allem die Involutionvorgänge bei glandulär-zystischer Hyperplasie und fanden, daß in atrophischen Bezirken die «Hellen Zellen» die gleichen Degenerationserscheinungen mit Kernpyknosen aufweisen wie die gewöhnlichen Zylinderepithelzellen. *Hamperl* [1950] betrachtet nicht alle hell erscheinenden Zellen als zum *Feyrter*schen System gehörig. Vielmehr haben gewisse dieser «Hellen Zellen» mit der Flimmerhaarbildung zu tun. *Hamperl* beschreibt Flimmerzellen, deren Zelleib größer und heller erscheint als derjenige der gewöhnlichen Zylinderepithelzellen. Er beobachtet die Entwicklung der Flimmerhaare aus der sogenannten Flimmerblase. Die Flimmerzellen können an der apokrinen Sekretion teilnehmen und ihren Flimmersaum dabei abstoßen. Sie fallen dann nur noch durch ihre besondere Helligkeit auf. Unter Wasserverlust können sie sich später wieder in gewöhnliche Zylinderzellen umwandeln. *Hamperl* sieht alle in Entwicklung begriffenen Flimmerepithelzellen als «Helle Zellen» an. Daneben läßt er aber die Frage offen, ob es auch noch andere «Helle Zellen» gibt, die mit dem Entwicklungsstadium der Flimmerzellen nichts zu tun haben. Dafür spricht die starke Vermehrung der «Hellen Zellen» bei der glandulär-zystischen Hyperplasie. *Rotter und Eigner* [1949/50] fassen die «Hellen Zellen» als fehlendifferenzierte Regenerate nach physiologischer Zellmauserung auf, da ihre Zellkerne die Erscheinungen der Karyorhexis sehr ausgeprägt zeigen. *Jakubovits* [1955] hält auf Grund seiner Untersuchungen an Ratten die «Hellen Zellen» für eine degenerierte Form der normalen Zylinderepithelzellen. Ihre starke Vermehrung nach Verabreichung von Follikelhormon führt er auf die endokrine Dysfunktion zurück. Ihre Zahl und Größe sind ein morphologisches Zeichen des Hyperöstrinismus. *Sarbach* [1955] gelangt zu ähnlichen Resultaten wie *Rotter und Eigner* [1949/50] sowie *Jakubovits* [1955]. Infolge der dauernd erhöhten Einwirkung von Follikelhormon bei der glandulär-zystischen Hyperplasie laufen im Endometrium überstürzt Mitosen ab. Diese manifestieren sich als «Helle Zellen», die *Sarbach* als «geblähte Zellen» bezeichnet, da in ihnen Kerndegenerationen nachweisbar sind. *Sarbach* faßt diese Art der «Hellen Zellen» als Degenerationsformen auf, «die sich aus einem Fehlschlag in der mitotischen Zellteilung entwickelt haben». Zuletzt führen wir noch *Adler* [1904] an, der – schon lange bevor *Feyrter* seine «Hellen Zellen» in den Epithelien der Pankreasausführungsgänge entdeckte – besonders helle Zellen in den Lebern von Feten und Neugeborenen beschrieb. Er stellte fest, daß diese Zellen im Gegensatz zu den gewöhnlichen Parenchymzellen kein Fett enthalten. Je älter der Embryo wird, desto mehr finden sich Übergangsformen dieser hellen Zellen zu den gewöhnlichen dunkleren Zellen. Mitosen sind sehr häufig zu beobachten. Nach dem achten Lebensjahr finden sich praktisch keine hellen Zellen mehr in der Leber. Sie werden daher von *Adler* als Jugendformen der Leberparenchymzellen angesehen. Die hellen Zellen verdrängen ihre dunkleren Nachbarzellen, was als Ausdruck ihres Wachstumsdruckes angesehen wird. *Adler* ist der Meinung, daß die hellen Zellen gewöhnliche Parenchymzellen sind, welche gerade im Begriffe sind, in Mitose zu gehen, also früheste Prophasen darstellen, oder, wenn zwei kleine beieinander liegen, gerade ihre Teilung beendet haben, also im Stadium der späten Telophase sind.

Material und Technik

Für unsere Untersuchungen verwendeten wir Curettagematerial des Endometrium von acht Frauen, die, den klinischen Symptomen nach zu schließen, an glandulär-zystischer Hyperplasie litten¹. Die klinische Diagnose konnte durch die pathologisch-histologische Untersuchung bestätigt werden.

Das Material wurde sofort nach der Entnahme in folgenden Lösungen fixiert: *Bouin*, *Davidson* (Alkohol-Formol-Eisessig; vgl. *Klinger und Ludwig* [1957]) und 10 %iges Formol.

Aus jedem Fixierungsmittel wurden Stückchen nach den Vorschriften von *Romeis* [1948] über Methylbenzoat in Paraffin eingebettet. Die Schnittdicke betrug in den meisten Fällen 10 μ . Die Schnitte wurden mit Hämalaun-Benzopurpurin und Azan gefärbt. Zusätzlich verwendeten wir nach *Davidson*-Fixation die Färbung mit Methylgrün-Pyronin nach *Unna-Pappenheim*, die in der Modifikation nach *Brachet* [1940, 1942] spezifisch für die Darstellung von Nukleinsäuren ist. Die Färbung selbst wurde nach den von *Lison* [1953] gegebenen Vorschriften ausgeführt.

Für die Fettdarstellung wurde Formol-fixiertes Material in Glyceringelatine eingeschlossen. Die Schnittdicke betrug 15 μ . Als Farbstoff verwendeten wir Fettrot (Ciba); zur Gegenfärbung benutzten wir saures Hämalaun nach *Meyer* (*Romeis* [1948]).

*Befunde**A. Hämalaun-Benzopurpurinfärbung*

Bei der glandulär-zystischen Hyperplasie ist die Uterusschleimhaut verdickt und ihre Struktur ist vergrößert. Die Drüsen sind vermehrt und teilweise zystisch erweitert. Sie sind von einem einschichtigen, teils mehrreihigen Zylinderepithel ausgekleidet, welches an einigen Stellen einen zarten Härchensaum aufweist. Im Drüsenlumen und an der Epitheloberfläche finden sich schleimige Massen. Das Oberflächenepithel ist beim Curettagematerial nur stellenweise erhalten. Die zystisch erweiterten Drüsen liegen in einem locker gebauten, ödematösen Stroma.

Die Zellgrenzen der einzelnen Elemente des Zylinderepithels sind nicht sehr deutlich (vgl. Abb. 1 und 2). Die Basalmembran fällt als zarter, grauer Streifen auf. Sie bildet eine scharfe Abgrenzung gegenüber dem Stroma. Das Protoplasma der Zylinderepithelzellen erscheint nahezu homogen und zart rosa gefärbt. Es enthält feinste Vakuolen. Der ovale Zellkern liegt näher der Basis als dem Lumen. Die Kernmembran, die die länglichen und in der Längsachse der Zelle angeordneten Kerne begrenzt, ist deutlich blauviolett gefärbt. Im Karyoplasma, welches nahezu ungefärbt ist, finden sich feine,

¹ Herrn Prof. Dr. med. *Th. Koller* (Direktor des Frauenspitals Basel) möchten wir für die Überlassung des Materials unseren besten Dank aussprechen.

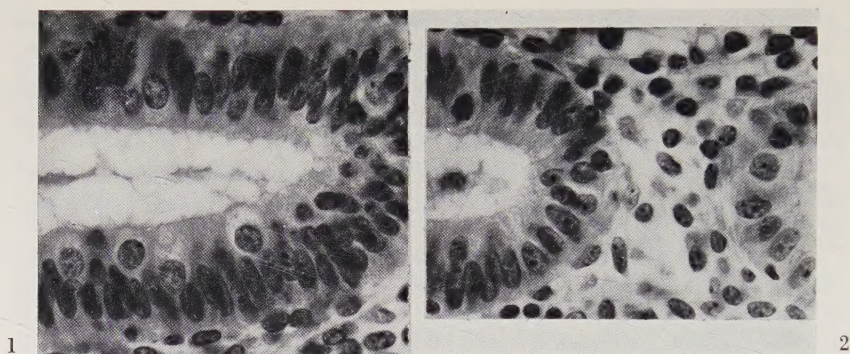


Abb. 1. Querschnitt durch eine Uterindrüse. Fünf «Helle Zellen» mehr gegen das Lumen hin gelegen mit intakten Kernen. Oben links gegen die Basis findet sich eine «Helle Zelle», deren Kern aber pyknotisch ist. Fixation: Davidson; Färbung: Hämalaun-Benzopurpurin. Vergr. 500 $\times$.

Abb. 2. Querschnitt durch zwei Uterindrüsen. In der rechts findet sich eine «Helle Zelle», die an der Basis liegend einen intakten Zellkern aufweist. Im linken Drüsenquerschnitt rechts eine Zelle mit pyknotischem Kern, oben ein Metaphasenstadium. Diese Zelle ist nicht ganz abgerundet, sondern flaschenförmig und erreicht mit einem Ausläufer die Basalmembran. Technik und Vergr. wie bei Abb. 1.

blau gefärbte fädige sowie gröbere violettblaue Chromatinbröckel. Der ebenfalls violettblaue Nucleolus ist von den gröbern Chromatinbröckeln nicht immer zu unterscheiden. An der Oberfläche des Epithels ist an manchen Stellen der Härchensaum deutlich sichtbar.

Die «Hellen Zellen» (vgl. Abb. 1 und 2) sind abgerundet und verdrängen ihre Nachbarzellen. Sie liegen teils näher der Epithelbasis, teils näher gegen das Lumen. Sie fallen hier nicht so sehr durch ihre Helligkeit auf, da die gewöhnlichen Zylinderepithelzellen schon ein sehr helles Protoplasma aufweisen. Das Plasma der «Hellen Zellen» hat aber einen etwas gräulichen Unterton im Gegensatz zu dem rein rosaroten der benachbarten Zellen. Rings um den Zellkern der «Hellen Zellen» liegt eine besonders helle Zone, in welcher keinerlei Struktur erkennbar ist. Besonders der große, abgerundete Kern fällt auf. In den meisten «Hellen Zellen» ist die Kernmembran intakt. Man sieht ab und zu «Helle Zellen» mit intensiver gefärbten, gröbern Chromatinbröckeln, die der Kernmembran direkt anliegen; das Zentrum dieser Kerne erscheint ganz besonders hell. In einigen dieser Zellen, welche sonst alle Merkmale der «Hellen Zellen» aufweisen, finden sich Lücken in der Kernmembran. Das Chromatin erscheint dunkler als in den Nachbarzellen und liegt in groben, violettblauen

Bröckeln im ungefärbten Karyoplasma. Daneben finden sich auch «Helle Zellen», deren Chromatin verklumpt ist (Abb. 5); teilweise lösen sich die Kerne auf und die Chromatinklumpen werden ins Protoplasma ausgestoßen, wie dies *Sarbach* [1955] beschrieben hat.

Im Epithel sind zahlreiche Mitosen enthalten. Die sich teilenden Zellen können mehr gegen die Epithelbasis oder gegen das Lumen zu gelegen sein (Abb. 2). Erreichen sie das Lumen, so ist an dieser Stelle der Härchensaum unterbrochen. Die Zellgrenzen sind bei den in Mitose stehenden Zellen deutlich. Ihre Zelleiber sind vergrößert und abgerundet. Sie verdrängen die benachbarten Zellen und dellen sie ein. Das Protoplasma der sich mitotisch teilenden Zellen ist zart hellgrau und gröber strukturiert als in den ruhenden Zellen. Die Kernmembran hat sich aufgelöst, der Nucleolus ist verschwunden. Die intensiv dunkelblau gefärbten Chromosomen sind in der Mitte des Zelleibes gelegen. Rings um die Chromosomen herum fällt eine helle Protoplasmazone, der Teilungshof, auf.

B. Azanfärbung

Das ein- bis dreireihige Zylinderepithel ist durch die Basalmembran deutlich vom Stroma abgesetzt. Die Grenzen zwischen den schlanken, zylindrischen Zellen sind überall gut zu erkennen. Das Protoplasma ist hellblau angefärbt und körnig strukturiert. Gegen das Drüsenlumen zu sind die Zellen ziemlich scharf durch einen etwas dunkler blauen Randstreifen abgegrenzt. Der Zelloberfläche angelagert sowie im Drüsenlumen findet sich eine blaßblaue, schleimig-fädige Masse. In Kernnähe ist das Protoplasma aufgelockert und meist deutlich heller als im restlichen Zelleib. Die länglichen Kerne liegen in allen Zylinderzellen parallel zur Längsachse. Oft sind die heller roten Nukleolen deutlich zu erkennen. Die Chromatinkörner heben sich dunkelrot vom helleren Karyoplasma ab.

In dem regelmäßig angeordneten Zylinderepithel fallen besonders helle Zellen auf. Sie liegen meist mehr an der Basis des Epithels, doch finden sie sich auch gegen das Lumen hin. Fast mehr noch als durch ihre Helligkeit fallen sie durch ihre Größe auf, welche diejenige der anderen Zylinderepithelzellen deutlich übertrifft. Außerdem besitzen sie eine eher runde als zylindrische Form. Sie drängen ihre Nachbarzellen zur Seite. Das Protoplasma ist sehr hell angefärbt. Der Kern ist, verglichen mit den gewöhnlichen Kernen, größer, abgerundet und intensiver gefärbt. Das Karyoplasma ist rosa, die Chromatinbröckel dunkelrot gefärbt. Die Kernmembran

ist in diesen Zellen intakt. Dagegen fehlt in einigen «Hellen Zellen» der in den übrigen auffallend weinrote Nucleolus. Daneben gibt es «Helle Zellen», die Zellkerne besitzen, in denen Chromatinverklumpungen auftreten. Teilweise finden sich dann auch Chromatinschollen im Protoplasma.

Wie es zum typischen Bild der glandulär-zystischen Hyperplasie gehört, finden sich auch hier zahlreiche Mitosen. Die sich teilende Zelle erscheint größer als ihre Nachbarzellen. Das Protoplasma ist sehr hell und sieht wie gequollen aus. Die Zelle mit ihrer deutlichen Membran ist abgerundet, und der Kern liegt in der Zellmitte. Eine Kernmembran ist nicht mehr vorhanden. Das Chromatin liegt in groben, dunkelroten Schollen frei im hellen Teilungsraum. Mit fortschreitender Zellteilung wird das Protoplasma immer heller, die Chromatinbröckel immer leuchtender rot.

C. Fettfärbung

Auffallend ist die unregelmäßige Verteilung des Fettes im Endometrium. So ist das Stroma fast gänzlich fettfrei, während im Epithel an vereinzelten Stellen reichlich Fett vorhanden ist. Der übrige, weitaus größere Anteil des Epithels ist fettfrei.

Die Zellgrenzen sind in allen Abschnitten undeutlich. Die Zylinderepithelzellen erscheinen hellviolett mit ziemlich grobtropfigem Protoplasma. Die Kerne sind länglich und dunkler violett. Sie enthalten das Chromatin in groben Bröckeln, von denen die Nukleolen nicht immer sicher zu unterscheiden sind.

In den fetthaltigen Bezirken enthalten alle Elemente des Zylinderepithels reichlich Fett. Der Übergang zu den fettfreien Bezirken ist allmählich, indem der Fettgehalt in den einzelnen Zellen nach und nach abnimmt. Meist ist das leuchtend rot gefärbte Fett in großen Tropfen im basalen Zellabschnitt angehäuft. In einzelnen Zellen ist aber der Fettgehalt im apikalen Zellbereich größer.

Die «Hellen Zellen» fallen hier wiederum durch ihre Helligkeit und Größe auf. Die Nachbarzellen werden von ihnen nach beiden Seiten hin verdrängt. Der Kern ist groß und abgerundet. In den fettfreien Abschnitten enthalten auch die «Hellen Zellen» kein Fett, dagegen weisen sie an den fetthaltigen Stellen einen mäßigen Fettgehalt auf. Auch bei ihnen findet sich das Fett mehr in den basalen Zellabschnitten, wobei um den Kern immer eine besonders helle Zone fettfrei bleibt. Sie unterscheiden sich also in bezug auf ihren Fettgehalt nicht wesentlich von den gewöhnlichen Zylinderzellen.

Allerdings enthalten sie eher weniger Fett als die Nachbarzellen, ausnahmsweise auch einmal gar keines. Nie jedoch zeichnet sich eine «Helle Zelle» durch einen besonders hohen Fettgehalt aus.

In den sich teilenden Zellen ist der Fettgehalt immer relativ gering. Die besonders helle Zone, in der die Chromosomen liegen, der Teilungshof, ist immer fettfrei.

D. Methylgrün-Pyronin-Färbung

Die Zellgrenzen sind meist nicht zu erkennen, dagegen sind die Schlußleisten deutlich. Die Basalmembran ist nur schwach angefärbt. Das Protoplasma in den Zylinderepithelzellen ist feinkörnig und zart rosa gefärbt. Die Granula sind ziemlich gleichmäßig verteilt, in manchen Zellen aber in den basalen Zellabschnitten vermehrt und intensiver rot gefärbt als in den apikalen Bereichen. An einigen Zelloberflächen ist ein zarter, roter Härchensaum zu erkennen. Der Zellkern besitzt eine deutliche, ziemlich dicke, grün gefärbte Kernmembran und enthält einen Nucleolus, der zentral dunkel- bis leuchtend-rot ist und gegen das Karyoplasma durch eine grüne Schale begrenzt wird. Die Nukleolen sind bei dieser Färbung sehr leicht und eindeutig zu erkennen (Abb. 3), im Gegensatz zu den Hämalan-Benzopurpurin- oder Azan-Präparaten. In manchen Kernen sind an Stelle des einen großen, zwei kleinere Nucleoli enthalten (Abb. 3). Das Karyoplasma ist grobschollig und blaß grün gefärbt.

Die «Hellen Zellen» sind abgerundet und verdrängen ihre Nachbarzellen. Ihr Protoplasma ist heller rot; insbesondere um den Kern herum fällt eine hellere Zone auf. In manchen «Hellen Zellen» hat das Protoplasma sogar eher einen grau-rötlichen Farbton. Die Kernmembran, welche den Kern begrenzt, ist dunkelgrün und auffallend zart und dünn. Auch die Chromatinbröckel sind gegenüber denjenigen in den Nachbarzellen etwas gröber und dunkelgrün gefärbt. In den meisten «Hellen Zellen» ist ein Nucleolus enthalten (Abb. 3). Er liegt entweder in der Kernmitte oder ist der Kernmembran angelagert (Abb. 3). In einigen «Hellen Zellen» ist der Nucleolus leer (Abb. 4) oder er fehlt ganz (Abb. 5). Das Chromatin ist in allen «Hellen Zellen» intensiver grün gefärbt als in den gewöhnlichen Zylinderepithelzellen. Besonders intensiv ist die Grünfärbung des Chromatinmaterials in denjenigen «Hellen Zellen», die keinen Nucleolus mehr besitzen (vgl. Abb. 3, 4 und 5). Die Kernmembran weist in diesen letzteren Zellen manchmal Lücken auf (Abb. 5).

Wie auch Sarbach [1955] beobachtet hat, gibt es «Helle Zellen»,

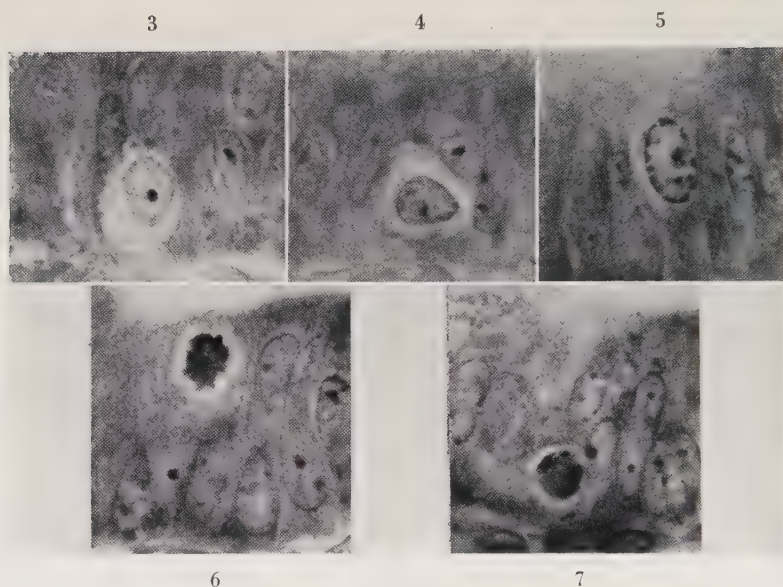


Abb. 3–6. Drüsenquerschnitte. Das Lumen der Drüsen ist gegen den oberen Bildrand hin gelegen. Fixation: *Davidson*; Färbung: Methylgrün-Pyronin; Aufnahme mit Grünfilter; Vergr. 1000 $\times$. – Abb. 3. Die «Helle Zelle» ist deutlich größer als die gewöhnlichen Drüsenzellen. Sie besitzt einen größeren, abgerundeten Kern. Der Nucleolus ist wie in den Nachbarzellen deutlich. Die Kernstruktur läßt gegenüber den angrenzenden Zellen keine Unterschiede erkennen. Rechts gegen das Drüsenlumen zu eine zweite «Helle Zelle», die noch nicht das Volumen der ersten erreicht hat. Ihr Kern besitzt zwei, der Kernmembran angelagerte Nukleolen. – Abb. 4. Der Kern der «Hellen Zelle» ist abgerundet. Die beiden leeren, nur noch von einer Chromatinschale begrenzten Nukleolen sind deutlich zu erkennen. Die scholligen Gebilde im Kern bestehen aus Desoxyribonukleinsäure und sind keine Nukleolen. Das ganze Chromatinmaterial ist kräftiger angefärbt als in den «Hellen Zellen» der Abb. 3. Die Nachbarzellen besitzen alle deutliche Nukleolen. – Abb. 5. Eine gegen das Lumen hin gelegene «Helle Zelle». Ihr Protoplasma ist nur noch rund um den Kern herum ganz hell, sonst enthält es in der Zelleibperipherie wieder etwas mehr pyroninophiles Material. Der Zellkern besitzt keinen Nucleolus mehr. Das Chromatinmaterial ist deutlich vermehrt gegenüber den Nachbarzellen. Es liegt der Kernmembran dicht an, so daß ein helles Zentrum zustande kommt. An der rechten Kernseite beginnt sich die Kernmembran aufzulösen. – Abb. 6. Eine Zelle im Übergangsstadium zwischen Prophase und Metaphase. Die Chromosomen liegen frei im hellen Teilungshof. Die Zelleibperipherie ist gleich intensiv angefärbt wie das Protoplasma der umgebenden Zellen.

Abb. 7. Eine «Helle Zelle» mit Chromatinverklumpungen im Zellkern. Das Protoplasma ist etwas metachromatisch angefärbt und daher nicht mehr so hell in der Zellperipherie. Fixation: *Davidson*; Färbung: Methylgrün-Pyronin; Aufnahme mit Grünfilter; Vergr. 1000 $\times$.

deren Chromatin grob verklumpt ist (Abb. 7) und die zugrunde gehen. Das Protoplasma dieser Zellen ist oft metachromatisch gefärbt, manchmal enthalten auch die Kerne metachromatisches Material.

In den sich teilenden Zellen ist die Kernmembran nicht mehr nachweisbar. Die sehr großen Chromatinschollen, die man als individualisierte Chromosomen bezeichnen darf, sind dunkelgrün, ein Nucleolus ist nicht mehr vorhanden (Abb. 6). Ihr Protoplasma ist gröber strukturiert als in den Nachbarzellen. In der Prophase ist das Protoplasma etwas heller rot als in den ruhenden Zellen, in den späteren Mitosestadien aber deutlich dunkler rot, wobei immer eine hellere Zone um den Kern, beziehungsweise die individualisierten Chromosomen nachweisbar bleibt (Abb. 6).

Diskussion

Feyrter [1949, 1951, 1953] beschreibt in seinen Arbeiten die «Hellen Zellen» folgendermaßen: «Es sind bei gewöhnlicher Kern-Plasmafärbung besonders helle Zellen, welche mehr an der Basis als an der Lichtung gelegen sind. Sie erscheinen oft abgerundet, oder im senkrechten Schnitt annähernd dreieckig bis flaschenförmig. Ihr Kern ist in der Regel rund, mäßig chromatinreich und meist höher gelegen als der Kern der umgebenden Zylinderzellen.» Für die «Hellen Zellen» der Uterusschleimhaut fügt er bei, daß sie im Endometrium öfters gegen das Lumen zu angetroffen werden als gegen die Basis, und daß besonders eine körnchenarme, bauchige Erscheinungsform auffällig sei (*Feyrter* [1949]). Mit diesen Befunden stimmen diejenigen vieler Autoren (*Schlemminger* [1943], *Giesemann* [1943], *Rotter und Eigner* [1949], *Hamperl* [1950], *Müller* [1951]) sowie unsere eigenen überein.

Die «Hellen Zellen» der Uterusschleimhaut sind bei der glandulär-zystischen Hyperplasie stark vermehrt (*Feyrter* [1949], *Feyrter und Froewis* [1949], *Rotter und Eigner* [1949], *Hamperl* [1950], *Jakubovits* [1955], *Sarbach* [1955]). Diese Erkrankung findet sich bei Follikelpersistenz, d. h. bei einer verlängerten und verstärkten Produktion von Follikelhormon. Der gleiche Zustand des Endometriums kann durch hohe Follikelhormongaben provoziert werden (*Grumbrecht und Loeser* [1938], *Feyrter und Froewis* [1949]). Unter der übermäßigen Follikelhormonwirkung steigert sich die Proliferationsphase ins Pathologische. Der Gedanke liegt nahe, von der vermehrten Follikelhormonwirkung auf eine gesteigerte Aktivität der endokrin

tätig sein sollenden «Hellen Zellen» zu schließen, da diese ja als direkte Angriffspunkte für das Hormon dienen sollen; ihrerseits sollen sie wiederum die übrigen Zylinderepithelzellen endokrin beeinflussen.

Nach der Annahme von *Feyrter*, daß die «Hellen Zellen» Hormonlieferanten seien, müßten sie einen besonders hohen Fettgehalt aufweisen, da es sich bei diesem Hormon wie bei allen Sexualhormonen mit größter Wahrscheinlichkeit um einen Sterinkörper handeln müßte, der histochemisch faßbar wäre. In unseren Schnitten konnten wir aber die vermutete Hormonproduktion mit Hilfe der Fettfärbung nicht nachweisen. Die Fettfärbung ergab einen erniedrigten oder aber wenigstens gleich hohen Fettgehalt bei den «Hellen Zellen» wie bei den übrigen Zylinderepithelzellen.

Von manchen Autoren (*Giesemann* [1943], *Müller* [1951]) wurde betont, daß die Übergänge von den gewöhnlichen Zylinderepithelzellen zu den «Hellen Zellen» fließende seien, und die Differenzierung oft Schwierigkeiten bereite. Auch in unseren Präparaten war die Unterscheidung oft schwierig, und wir betrachten die nicht klar zu differenzierenden Zellen als Übergangsstadien. Je kleiner die Zelle, desto dunkler und desto ähnlicher den gewöhnlichen Zylinderepithelzellen ist sie auch.

Die zugrunde gehenden «Hellen Zellen» zeigen in unseren Präparaten dieselben Erscheinungsformen, die schon von *Rotter und Eigner* [1949/50] und *Sarbach* [1955] beschrieben worden sind.

Bei der glandulär-zystischen Hyperplasie besteht eine stark vermehrte Mitosetätigkeit. Es wurden auch indirekte Teilungen von «Hellen Zellen» beobachtet (*Hamperl* [1950], *Müller* [1951], *Ratzenhofer und Schmid* [1954]). Auffallend ist nun die große morphologische Ähnlichkeit, welche die sich teilende Zelle mit der «Hellen Zelle» nach allen von uns angewandten Färbemethoden hat. Allerdings bestehen auch einige scheinbar charakteristische Unterschiede: Die «Hellen Zellen» enthalten sehr oft einen Nucleolus, der bei den sich teilenden Zellen bereits in der späten Prophase verschwunden ist, nämlich dann, wenn sich auch die Kernmembran aufzulösen beginnt. Die «Hellen Zellen», in denen der Nucleolus schon verschwunden ist, zeigen eine besondere Kernstruktur. Die Chromatinbröckel sind gröber und liegen der Kernmembran direkt an, das Chromatinmaterial ist intensiver angefärbt, was besonders in Methylgrün-Pyronin-Präparaten erkennbar ist.

Es ist bekannt, daß während der frühen Prophase bei noch intakter Kernmembran der Gehalt des Zellkerns an Desoxyribo-

nukleinsäure zunimmt (*Flemming* [1882], *Heidenhain* [1907], *Wassermann* [1926, 1929], *Mjassojedoff* [1927], *Caspersson* [1939/40]). Nach *Ludwig* [1954] wird dem Kern vom Nucleolus Ribosenukleinsäure zur Synthese der Desoxyribonukleinsäure zur Verfügung gestellt; dabei wird der Nucleolus leer und löst sich schließlich auf. «Aus unseren Befunden geht hervor, daß der Nucleolus sicher einen Großteil, wenn nicht alle der zum Aufbau der Desoxyribonukleinsäure notwendigen Ribosenukleinsäure liefert, da der Ribosenukleinsäuregehalt des Protoplasmas während dieser Stadien keine sichtbare Abnahme zeigt» (*Ludwig* [1954, p. 32]). Das Verschwinden der Nukleolen ist ein typisches Zeichen der frühen Prophase (*Flemming* [1882], *Heidenhain* [1907], *Wassermann* [1926, 1929]).

Die Veränderungen in den Zellkernen der «Hellen Zellen» sprechen daher für Vorgänge, die zur frühen Prophase gehören. *Wassermann* [1926] bemerkt dazu: «Mit dem Auftreten der Chromosomen verschwindet das Kerngerüst. Das Gerüstwerk selbst wird Material für die Chromosomen. Sobald diese ganz ausgebildet sind, verschwindet der Nucleolus.» Der Kern hat sich bereits abgerundet und vergrößert. Die Kernmembran ist noch erhalten. Die Chromosomen liegen der Kernmembran direkt an, an deren chromatinhaltigen Innenteil sie befestigt sind. Dadurch kommt in den «Hellen Zellen» dieses eigenartige, nur kurze Zeit bestehende Kernbild mit dem hellen Zentrum zustande, das wir beschrieben haben. Anschließend beginnt sich die Kernmembran aufzulösen, und die nun vollständig individualisierten Chromosomen liegen frei im hellen Teilungsraum, ein Bild, das jedermann sofort als Prophase bezeichnen wird. Aus dem Gesagten ergibt sich, daß die «Hellen Zellen» Kerne besitzen, die die ersten prophasischen Kernveränderungen durchmachen.

Giesemann [1943] hat diese Kernveränderungen schon abgebildet (vgl. ihre Abb. 1, 4, 2 und 5), ohne jedoch diesen Strukturänderungen eine Bedeutung zuzumessen.

Die Volumenzunahme und die Abrundung einer Zelle unter Verdrängung benachbarter Zellen, wie wir das für die «Hellen Zellen» festgestellt haben, stellen das erste Kennzeichen einer beginnenden Mitose dar (*Fuchs* [1902]). *Wassermann* [1929] beschreibt das früheste Stadium einer Prophase ganz allgemein folgendermaßen: «... während der Zellenleib unter gleichzeitiger Aufhellung zuerst im basalen Abschnitt eine die Nachbarzellen bedrängende Auftreibung erfährt», erfolgt anschließend eine «Abrundung der Zelle zur Mitose»; «dieses für das angezogene Epithel charakteristische Ver-

halten ist für uns von um so größerer Bedeutung, als die Beschaffenheit des Kerns, der noch kein Spirem entwickelt hat, zeigt, wie diese die ganze Zelle betreffenden Veränderungen zu den frühesten Erscheinungen der Mitose gehören. Demnach kann man Flüssigkeitsaufnahme und Verquellung der Plasmakolloide im Beginn jeder Zellteilung mit großer Wahrscheinlichkeit als eine der ersten Zytoplasmaveränderungen der Mitose, wenigstens als das physikalische Korrelat derselben bezeichnen.» *Adler* [1904] schreibt in seiner Arbeit über die fetale Leber: «Es ist bekannt, daß allgemein gültig, zur Zeit, da die indirekte Kernteilung eingeleitet wird, die betreffende Zelle voluminöser wird, förmlich anschwillt, und ihr Protoplasma lichter erscheint, Tatsachen, die mit den von uns in der Leber gemachten Beobachtungen übereinstimmen.» Also auch das helle Zytoplasma der «Hellen Zellen», wovon ja diese Zellart ihren Namen hat, weist die Veränderungen auf, die für die früheste Prophase charakteristisch sind.

Einen weiteren Hinweis, daß die «Hellen Zellen» frühe Prophasenstadien darstellen, erblicken wir auch im niedrigen Fettgehalt dieser Zellen. Die mitotische Zelle enthält kein oder nur sehr wenig Fett, denn die spezifischen Funktionen einer Zelle werden bei der Teilung eingestellt oder mindestens eingeschränkt (*Wassermann* [1929]). Damit stimmt der niedrige Fettgehalt der «Hellen Zellen» gut überein.

Während der Mitose werden die Mitochondrien, die bekanntlich sehr viel Ribosenuklease enthalten, segmentiert und in die Peripherie des Zytoplasmas verlagert (*Levi* [1913]). Der stärker pyronophile Zytoplasmasaum, der sich um den hellen Raum rings um den Kern der «Hellen Zellen» findet, läßt schließen, daß hier ebenfalls die Ribosenuklease-haltigen Bestandteile, also vor allem die Mitochondrien, in die Protoplasmaperipherie verlagert wurden.

Auf Grund der morphologischen Merkmale bei gewöhnlichen Übersichtsfärbungen und auf Grund des Verhaltens bei der Methylgrün-Pyronin-Färbung halten wir die «Hellen Zellen» des Endometriums für früheste Stadien einer beginnenden Mitose. In diesem frühen Prophasenstadium kann sowohl der Nucleolus als auch die Kernmembran noch erhalten sein.

Zusammenfassung

Unsere Untersuchungen bestätigen die Angabe *Feyrter's*, daß bei der glandulär-zystischen Hyperplasie die sogenannten «Hellen Zellen» vermehrt sind. Sie fallen durch ihre Helligkeit und Größe auf und liegen zwischen den gewöhnlichen Zylinder-

epithelzellen. Letztere werden durch den gequollenen und abgerundeten Zelleib der «Hellen Zellen» verdrängt.

Bei diesen «Hellen Zellen» handelt es sich einerseits um Entwicklungsstadien von Flimmerzellen (*Hamperl* [1950]) oder, soweit sich degenerative Kernveränderungen nachweisen lassen, um zugrunde gehende Zellen, wie sie von *Rotter und Eigner* [1949/50] sowie *Sarbach* [1955] beschrieben worden sind. Andererseits, soweit sie intakte Zellkerne besitzen, sind es gewöhnliche Zylinderepithelzellen, die sich zur Teilung anschicken. Durch Quellung des Protoplasmas und durch Abrundung des Zelleibes wird die Prophase eingeleitet. Durch die Flüssigkeitsaufnahme und die Vergrößerung scheint die Zelle zu Beginn der Mitose heller als ihre Nachbarzellen. Die in den «Hellen Zellen» anzutreffenden Kernveränderungen, wie das Verschwinden der Nukleolen und die gleichzeitige Vermehrung der Chromatinsubstanz, schließen jede andere Deutung aus.

Summary

Our observations confirm those of *Feyter* that an increase in the number of the so-called "Hellen Zellen" occurs in glandular cystic hyperplasia. These large, pale cells are conspicuous in their location among the normal columnar epithelial cells. The latter are displaced by the rounded cell body of the "Hellen Zellen".

The "Hellen Zellen" represent either a developmental stage of the ciliated cells (*Hamperl* [1950]) or, in so far as degenerative nuclear changes can be recognised, cells which according to the descriptions of *Rotter and Eigner* [1949/50]) as well as *Sarbach* [1955] are in the process of dying. On the other hand the cells with intact nuclei are normal columnar epithelial cells which are preparing for division. At the commencement of prophase the protoplasm swells and the cell body becomes rounded. At the beginning of mitosis these cells appear lighter than their neighbours due to the uptake of fluids and the increase in size. The observed nuclear changes, such as the disappearance of the nucleolus with simultaneous increase in the nuclear chromatin can only be interpreted to mean that the cell is about to enter into mitosis.

Résumé

Dans la muqueuse utérine présentant une hyperplasie glandulo-kystique, les «cellules claires» sont plus nombreuses; sur ce point l'auteur confirme les observations de *Feyter*. Ces cellules, situées entre les cellules épithéliales cylindriques, frappent par leur aspect clair et leur taille; les cellules épithéliales cylindriques sont repoussées et déformées par ces éléments tuméfiés et arrondis.

Les «cellules claires» représentent soit des stades initiaux et intermédiaires des cellules épithéliales à cils vibratiles (*Hamperl* [1950]), soit, si l'on peut mettre en évidence à leur niveau des modifications nucléaires dégénératives, des cellules en voie de destruction (*Rotter et Eigner* [1949/50], *Sarbach* [1955]). Toutefois, si ces cellules renferment un noyau intact, on peut aussi les considérer comme des cellules épithéliales cylindriques en instance de division. En effet, la prophase est introduite par une tuméfaction du cytoplasme, la cellule devient sphérique. En raison de l'accumulation de liquide et de sa turgescence au début de la mitose, la cellule apparaît plus claire que les cellules voisines. Les modifications nucléaires

rencontrées dans les «cellules claires», telles que disparition des nucléoles et augmentation parallèle de la substance chromatique, corroborent l'interprétation présentée par l'auteur.

LITERATUR

- Adler, L.*: Über helle Zellen in der menschlichen Leber. *Beitr. path. Anat.* 35: 127 bis 168 (1904).
- Brachet, J.*: La détection histochimique des acides pentosenucléiques. *C. R. Soc. Biol.* 133: 88–90 (1940). – La localisation des acides pentosenucléiques dans les tissus animaux et les œufs d'Amphibiens en voie de développement. *Arch. Biol.* 53: 207–257 (1942).
- Caspersson, T.*: Über die Rolle der Desoxyribosenukleinsäure bei der Zellteilung. *Chromosoma (Berl.)* 1: 147–156 (1939/40).
- Feyrter, F.*: Über die Vermehrung der Hellen Zellen bei der Hyperplasia glandularis endometrii cystica. *Virchows Arch.* 316: 435–438 (1949). – Über das urogenitale Helle-Zellen-System des Menschen. *Z. mikr.-anat. Forsch.* 57: 324–344 (1951). – Über die peripheren endokrinen (parakrinen) Drüsen des Menschen; 2. erweiterte Aufl. (Wilhelm Maudrich, Wien/Düsseldorf 1953).
- Feyrter, F. und Froewis, J.*: Zur Frage der «Hellen Zellen» in der Schleimhaut der menschlichen Gebärmutter. *Gynaecologia* 127: 33–48 (1949).
- Flemming, W.*: Zellsubstanz, Kern und Zelltheilung (Vogel, Leipzig 1882).
- Fuchs, H.*: Über das Epithel im Nebenhoden der Maus. *Anat. H.* 19: 311–347 (1902).
- Giesemann, E.*: Die Helle Zelle in der Uterusschleimhaut. *Beitr. path. Anat.* 108: 153–168 (1943).
- Grumbrecht, P. und Loeser, A.*: Aufbau der Uterusschleimhaut bei intrauteriner Einwirkung von oestrogenen Substanzen. *Arch. Gynäk.* 167: 373–388 (1938).
- Hamperl, H.*: Über die «hellen» Flimmerepithelzellen der menschlichen Uterusschleimhaut. *Virchows Arch.* 319: 265–281 (1950).
- Heidenhain, M.*: Plasma und Zelle; in *v. Bardeleben's Hdb. d. Anat. d. Menschen*, vol. 8/I (Fischer, Jena 1907).
- Jakubovits, A.*: Experimentelle Beiträge zum Problem der sog. Hellen Zellen der Gebärmutter Schleimhaut. *Z. Geburtsh. Gynäk.* 142: 313–319 (1955).
- Klinger, H. P. and Ludwig, K. S.*: A Universal Stain for the Sex Chromatin Body. *Stain Technol.* 32: 235–244 (1957).
- Levi, G.*: Note citologiche sulle cellule somatiche dell'ovaio dei Mammiferi. *Arch. Zellforsch.* 11: 515–556 (1913).
- Lison, L.*: Histochimie et cytochimie animales. Principes et méthodes; 2^e éd. (Gauthier-Villars, Paris 1953).
- Ludwig, K. S.*: Zur Frage der Makrothyreozyten in der Schilddrüse nebst histophysiologischen Bemerkungen. *Acta anat.* 20: 1–36 (1954).
- Mjassojedoff, S. W.*: Das Kernkörperchen und seine Beziehung zu den Chromatin-elementen des Kernes. *Z. mikr.-anat. Forsch.* 9: 404–467 (1927).
- Müller, H. G.*: Das Vorkommen heller epithelialer Zellen in der Mucosa uteri der Frau. *Zbl. Gynäk.* 73: 1187–1206 (1951).
- Ratzenhofer, M. und Schmid, K. O.*: Über die Involutionvorgänge am Drüsene epithel bei in Blüte befindlicher glandulär-cystischer Hyperplasie. *Beitr. path. Anat.* 114: 417–440 (1954).
- Romeis, B.*: Mikroskopische Technik; 15. Aufl. (Leibniz Verlag, München 1948).

- Rotter, W. und Eigner, J.*: Über Degenerationsformen der «hellen Zellen» (*Feyrter*) des Endometriums. *Frankf. Z. Path.* 61: 92–97 (1949/50).
- Sarbach, W.*: Über helle Zellen im Endometrium unter besonderer Berücksichtigung der glandulär-zystischen Hyperplasie. *Gynaecologia* 139: 356–369 (1955).
- Schlemminger, W.*: Über die Helle Zelle in der Tube. *Beitr. path. Anat.* 108: 131–151 (1943).
- Wassermann, F.*: Zur Analyse der mitotischen Kern- und Zellteilung. *Z. Anat. EntwGesch.* 80: 344–432 (1926). – Die lebendige Masse: Wachstum und Vermehrung der lebendigen Masse; in *v. Möllendorff's Hdb. d. mikr. Anat. d. Menschen*, vol. I/2 (Springer, Berlin 1929).

Eingegangen 20. Mai 1959

